

УДК 616-006 + 615.03

3.1.6 Онкология, лучевая диагностика

DOI: 10.37903/vsgma.2023.1.22 EDN: SLPHGJ

**ЭВОЛЮЦИЯ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРВОЙ ЛИНИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОЧЕЧНОКЛЕТОЧНОГО РАКА**© Семенов Д.В.<sup>1</sup>, Орлова Р.В.<sup>1</sup>, Широкоград В.И.<sup>2</sup>, Кострицкий С.В.<sup>2</sup><sup>1</sup>СПбГУЗ Городской Клинический Онкологический Диспансер, Россия, 198255, Санкт-Петербург, пр. Ветеранов 56<sup>2</sup>ГБУЗ г. Москвы Московская Городская Онкологическая больница №62, Россия, 143423, Московская область, пос. Истра, 27*Резюме*

**Цель.** Продемонстрировать основные принципы и дальнейшие направления исследования системной терапии первой линии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком.

**Методика.** В работе использованы материалы полнотекстных статей, доступных на *Pub Med*.

**Результаты.** Приведен анализ результатов внедрения в клиническую практику таргетных препаратов, основанных на блокировании ангиогенеза, ингибирующие мишени рапамицина, а также препараты иммунотерапии. Обозначены пути изучения эффектов их комбинаций и направления дальнейших исследований.

**Заключение.** Понимание молекулярного профиля опухолевых клеток привело к разработке системных методов лечения, а изучение противоопухолевого иммунитета изменило клиническую картину болезни. Парадигма дважды менялась за последнее десятилетие, улучшая результаты лечения пациентов за счет использования комбинированных схем с применением ингибиторов контрольной точки и ингибиторов VEGF (акситиниб плюс пембролизумаб или авелумаб). В настоящее время подобные комбинации препаратов одобрены и входят в постоянно расширяющийся арсенал для терапии. Тем не менее, это вызывает потребность в обнаружении предикторов и прогностических биомаркеров, способных персонализировать лечение пациентов с целью повышения эффективности и снижения токсичности терапии.

*Ключевые слова:* метастатический рак почки, системная терапия, первая линия

## EVOLUTION OF FIRST-LINE SYSTEMIC THERAPY FOR METASTATIC RENAL CELL CARCINOMA

Semenov D.V.<sup>1</sup>, Orlova R.V.<sup>1</sup>, Shirokorad V.I.<sup>2</sup>, Kostritsky S.V.<sup>2</sup><sup>1</sup>Clinical Oncological Dispensary, 56, Veterans Ave, 198255, St. Petersburg, Russia<sup>2</sup>Oncological Hospital No. 62, 27, village Istra, 143423, Moscow region, Russia*Abstract*

**Objective** To demonstrate the basic principles and further directions of the study of first-line systemic therapy in patients with metastatic renal cell carcinoma.

**Methods.** The work is based on materials of full-text articles available on Pub Med.

**Results.** The analysis of introduction into clinical practice of the targeted drugs blocking angiogenesis, inhibiting targets of rapamycin, as well as immunotherapy drugs is performed. The principles of studying the effects of their combinations and the directions of further research are outlined.

**Conclusion.** Understanding the molecular profile of tumor cells led to the development of systemic treatment methods, and the study of antitumor immunity changed the clinical picture of the disease. The paradigm has changed twice in the last decade, improving patient outcomes through the use of combined regimens using checkpoint inhibitors and VEGF inhibitors (axitinib plus pembrolizumab or avelumab). Currently, such combinations of drugs are approved and are part of an ever-expanding arsenal for therapy. Nevertheless, this raises the need for the detection of predictors and prognostic biomarkers capable of

personalizing the treatment of patients in order to increase the effectiveness and reduce the toxicity of therapy.

*Keywords:* metastatic renal cancer, systemic therapy, first line

## Введение

В структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации в 2019 г почечно-клеточный рак (ПКР) занимает 9-е ранговое место для обоих полов с показателем 3,93% от числа всех случаев злокачественных опухолей [1]. ПКР чаще встречается у мужчин, чем у женщин (соотношение 2:1), и средний возраст на момент обращения составляет около 60 лет [23]. Случаи случайного выявления ПКР учащаются, отчасти благодаря улучшенным методам визуализации, однако у 19,9 % больных с впервые выявленным РП в России была диагностирована 4 стадия заболевания [1].

Лечение метастатического ПКР (мПКР) является одной из важнейших проблем в современной клинической онкологии. В настоящий момент существует несколько видов лечения: 1) хирургическое лечение (включая операции на первичном опухолевом очаге и операции на метастазах); 2) лекарственная терапия (терапия таргетными препаратами, иммунотерапия, комбинированная иммуно-таргетная и иммуно-иммуно-терапия, терапия бисфосфонатами); 3) дистанционная лучевая терапия; 4) различные комбинации вышеописанных методов.

Стандартной терапией первой линии для пациентов с недавно диагностированным мПКР является системная терапия, однако она не всегда способна вызвать регресс либо стабилизацию процесса у пациента, что требует поиска факторов, способных повлиять на прогноз.

Нефрэктомия безусловно является стандартом при локализованном раке почки, исторически ее роль в лечении метастатического заболевания была менее определена. Ситуация изменилась после того, как проспективные исследования в начале 2000-х гг. показали преимущество циторедуктивной нефрэктомии (ЦНЭ) до начала системной терапии. Таким образом, хирургический метод стал важной частью в лечении пациентов с мПКР. В исследовании EORTC-30947 ЦНЭ в сочетании с иммунотерапией препаратами интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) сравнивалась с группой больных без выполнения ЦНЭ: общая выживаемость (ОВ) возросла на 10 месяцев в группе с ЦНЭ (17 против 7 месяцев) [16], аналогичные результаты были получены в исследовании SWOG 8949, которое продемонстрировало увеличение на 3 месяца ОВ в группе пациентов, леченных IFN- $\alpha$ 2b при добавлении ЦНЭ (11,1 против 8,1 месяца) [5]. Однако в последнее время роль ЦНЭ подвергается сомнению, особенно в эпоху таргетной терапии. В крупном рандомизированном исследовании III фазы сравнение эффективности сунитиниба в монорежиме или после ЦНЭ при мПКР [15] не продемонстрировало значимых различий, но у пациентов, имеющих промежуточный или плохой прогноз по IMDC [7]. Учитывая такие неоднозначные результаты, отбор пациентов играет решающую роль при решении о выполнении ЦНЭ при мПКР, и у правильно отобранных пациентов ЦНЭ по-прежнему представляет собой важный компонент лечения. Это особенно важно в отношении пациентов с медленно растущими метастазами, когда можно использовать длительные периоды наблюдения до прогрессирования, и на этом этапе эффективно использовать системную терапию [24].

## Системная терапия

Улучшение понимания патогенеза мПКР произвело революцию в лечении дважды с 2005 г. Во-первых, возросло понимание жизненно важной роли ангиогенеза, способствующего разработки и внедрению ингибиторов VEGF, а затем – успех ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ).

Изменение гена-супрессора опухоли VHL на хромосоме 3 наблюдается в 90% случаев светлоклеточного ПКР [35]. Потеря функции гена VHL может привести к накоплению фактора, индуцируемого гипоксией (HIF). Повышенное накопление HIF приводит к выработке проангиогенных факторов, а именно VEGF, фактора роста тромбоцитов (PDGF) и фактора роста фибробластов (FGF) [21]. HIF также индуцирует активацию MET и AXL (проангиогенные факторы), которые поддерживают рост, инвазию опухолевых клеток и метастазирование [30]. Они также играют жизненно важную роль в развитии резистентности к лечению ингибиторами VEGF, возникающей в результате активации альтернативного пути ангиогенеза [9].

Одноагентные ингибиторы ангиогенеза. Сунитиниб в исследовании III фазы продемонстрировал значительное улучшение выживаемости без прогрессирования (МВБП) (11 месяцев по сравнению с 5 месяцами) в сравнении с лечением IFN- $\alpha$ , и частота объективного ответа (ЧОО) составила 31% по сравнению с 6% в пользу сунитиниба [18]. Хотя сунитиниб является стандартной терапией первой линии для пациентов с прогрессирующей почечно-клеточной карциномой, многие пациенты имеют врожденную резистентность к антиангиогенным препаратам [19].

Пазопаниб в плацебо-контролируемом исследовании III фазы улучшил выживаемость без прогрессирования (ВБП) у пациентов благоприятного и промежуточного прогноза по IMDC, не получавших лечения или получавших цитокины. В подгруппе пациентов, ранее не получавших лечения, средняя ВБП составляла 11 месяцев по сравнению с 2,8 месяцами [31, 32].

При сравнении пазопаниба и сунитиниба в исследовании COMPARZ III фазы, пазопаниб оказался не хуже сунитиниба с аналогичными показателями ВБП и ОВ [16]. Однако частота нежелательных явлений и качество жизни была выше у пазопаниба: пациенты реже жаловались на утомляемость и ладонно-подошвенный синдром. В то же время сунитиниб чаще ассоциировался с тромбоцитопенией, но реже с повышением трансаминаз по сравнению с пазопанибом [16]. Учитывая сопоставимые профили эффективности и безопасности, и сунитиниб, и пазопаниб показаны в качестве препаратов первой линии у пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC.

Кабозантиниб является пероральным тирозинкиназным ингибитором (ТКИ), который нацелен на рецепторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGFR) в дополнение к MET и AXL, одновременно подавляя метастазирование, ангиогенез и рост опухоли [40]. Его эффективность сравнивалась с сунитинибом в исследовании CABOSUN II фазы, в котором участвовали пациенты промежуточного и неблагоприятного прогноза по шкале IMDC [3]. По сравнению с сунитинибом, кабозантиниб продемонстрировал увеличение показателей не только ВБП (8,2 против 5,6 месяцев), но и ЧОО (33% против 12%), после чего кабозантиниб был одобрен в качестве варианта первой линии для лечения мПКР 19 декабря 2017 г. Среди нежелательных явлений кабозантиниба отмечали усталость, гипертензию, диарею, повышение трансаминаз, анорексию и ладонно-подошвенный синдром, как и у других ТКИ [3].

Ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR). Постоянно активированный сигнальный путь mTOR играет важную роль в онкогенезе ПКР. Путь mTOR может быть активирован раковыми клетками с помощью различных механизмов, включая потерю p53, мутации в компонентах PI3K и продукцию паракринного фактора роста, или через комплексы mTOR, такие как TSC1/2, PTEN, Lkb1. Ингибиторы mTOR, также известные как аналоги рапамицина, тормозят фосфорилирование mTOR, что приводит к измененной трансляции матричной РНК, которая кодирует белки, участвующие в выживании клеток, пролиферации клеток и ангиогенезе [6]. Темсиrolimus, ингибитор mTOR, сравнивался с IFN- $\alpha$  в трехкомпонентном исследовании III фазы Global Advanced Renal Cell Carcinoma в первой линии с включением пациентов мПКР с плохим прогнозом. Пациенты на монотерапии темсиrolимусом продемонстрировала более высокую ОВ по сравнению с IFN- $\alpha$ , при этом добавление темсиrolимуса к IFN- $\alpha$  не привело к увеличению ОВ [8]. Темсиrolimus эффективен и показан для применения у пациентов с промежуточным и особенно неблагоприятным прогнозом в первой линии системной терапии [10]. Другие одобренные методы системной терапии включают селективные моноклональные антитела, такие как бевацизумаб, направленные против VEGF, которые также ингибируют ангиогенез и, следовательно, препятствуют росту опухоли. [20]. Однако после благоприятных результатов исследований комбинации иммунотерапии (ипилимумаб плюс ниволумаб) и современного успеха комбинаций иммунотерапии с ингибиторами VEGF, роль некоторых из вышеупомянутых препаратов как отдельных агентов стала менее значима и эффективна только при определенных обстоятельствах, например, в случаях абсолютных противопоказаний к использованию иммунотерапии.

Иммунотерапия. Разработка новых иммунопрепаратов (ИП) произвела революцию в лечении мПКР. С точки зрения нормальной физиологии контрольные точки белка-1 запрограммированной гибели клеток (PD-1)/лиганда запрограммированной смерти-1 (PD-L1) и цитотоксического Т-лимфоцитов-ассоциированного антигена-4 (CTLA-4) ослабляют активацию Т-клеток и жизненно важны для поддержания иммунологического баланса между самозащитой и самотолерантностью [2]. Экспрессия белков контрольных точек, таких как PD-L1, опухолевыми клетками может способствовать развитию их иммунной толерантности, следовательно, блокаторы PD-1/PD-L1 и

CTLA-4 могут усиливать противоопухолевый ответ CD8 Т-клеток [39]. Несколько комбинаций ИП в настоящее время одобрены в качестве первой линии для лечения мПКР.

Комбинированная терапия. CheckMate 214 было первым рандомизированным исследованием III фазы, демонстрирующим клиническую активность комбинированной терапии с ИП у пациентов промежуточного или неблагоприятного прогноза по шкале IMDC [20]. В этом исследовании сравнивалась комбинация ипилимумаба (Ипи) (ингибитор гликопротеина цитотоксических Т-лимфоцитов 4- анти-CTLA-4) и ниволумаба (Ниво) (анти-PD-1 ингибитор) в сравнении с сунитинибом. ЧОО составила 42% против 27% в пользу комбинации по сравнению с сунитинибом. Медиана ОВ все еще не была достигнута через 30 месяцев [33] при назначении комбинации, и оказалось, что увеличение ВВП наблюдается у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза [33]. Сунитиниб показал более высокую ЧОО (29% против 52%) и ВВП (15,3 против 25,1 месяцев) у пациентов из группы благоприятного прогноза по сравнению с комбинированной терапией, однако через 30 месяцев наблюдения различия выравнивались с ЧОО 39 % против 50% и ВВП 13,9 против 19,9 месяцев. В исследовании, продолжавшемся в течение 42 месяцев, [35] медианы ОВ оставались высокими как для пациентов, получавших комбинацию, так и для больных с монотерапией ингибиторов тирозинкиназ, в том числе у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза. ЧОО комбинации оставалась более высокой в когорте, получавшей ипилимумаб/ниволумаб (ЧОО 42%). У 35% пациентов не наблюдалось прогрессирования при использовании комбинации ипилимумаб/ниволумаб, (в группе получавших сунитиниба всего у 13%). Среди пациентов с благоприятным прогнозом ЧОО высокий при приеме сунитиниба даже через 42 месяца наблюдения (54% против 29%); однако больше пациентов достигли полной ремиссии при комбинации Ипи+Ниво (13% против 6%). Ответы на комбинированную терапию устойчивее, чем на сунитиниб во всех группах прогноза по шкале IMDC, и ВВП стабилизируется при комбинации у пациентов из группы благоприятного прогноза. Это 42-месячное наблюдение является самым длительным среди всех испытаний III фазы комбинированной иммунотерапии в качестве терапии первой линии для мПКР.

Несмотря на вопросы о надлежащем отборе пациентов, с учетом различных исходов в разных группах риска IMDC, это исследование бросило вызов парадигме лечения первой линии ТКИ VEGF при мПКР, продемонстрировав превосходство ипилимумаба в сочетании с ниволумабом над сунитинибом [20]. Было обнаружено, что профиль токсичности комбинированной терапии значительно отличается от профиля сунитиниба, при этом чаще наблюдались нежелательные реакции, связанные с иммунными реакциями, таких как гепатит, колит, сыпь, недостаточность надпочечников, нефрит, пневмонит и диабет, что потребовало терапии высокими дозами глюкокортикоидов (40 мг преднизона в день или эквивалент) у 35% [20]. Кроме того, в настоящее время эта комбинация перспективна при мПКР с саркоматоидной дифференцировкой, которая является агрессивной формой ПКР с неблагоприятным прогнозом. Клетки данного гистологического варианты экспрессируют PD1/PD-L1 гораздо интенсивнее, светлоклеточный вариант ПКР [9].

В ретроспективном анализе CheckMate 214 в 2019 г. комбинация ипилимумаба и ниволумаба продемонстрировала многообещающую эффективность (ЧОО 56,7% против 19,2% в группе сунитиниба). Также было продемонстрировано увеличение ОВ (медиана ОВ 31,2 месяца по сравнению с 13,6 месяцами) [13]. На основании этих обнадеживающих результатов эксперты пришли к единому мнению о целесообразности использования ниволумаба в сочетании с ипилимумабом при лечении саркоматоидного ПКР.

В исследовании III фазы с участием не получавших лечения пациентов с мПКР комбинированная терапия авелумабом (еще одно антитело против PD-L1) и акситинибом (селективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов) по сравнению с сунитинибом продемонстрировала значительную пролонгацию ВВП. (13,8 месяцев по сравнению с 7,2 месяцами) у пациентов с PD-L1-положительными опухолями. Пациенты с PD-L1-положительными опухолями имели ЧОО 55,2% при приеме авелумаба и акситиниба и 25,5% при приеме сунитиниба [19]. После этих результатов FDA одобрило авелумаб в сочетании с акситинибом для лечения мПКР в первой линии пациентов 14 мая 2019 г.

Было проведено исследование II фазы атезолизумаба (ингибитор PD-L1) с бевацизумабом (ингибитор ангиогенеза) или без него в сравнении с сунитинибом при мПКР у пациентов, ранее не получавших лечения. Атезолизумаб в сочетании с бевацизумабом продемонстрировал эффективную противоопухолевую активность в PD-L1-положительных опухолях, что побудило начать исследование комбинированной терапии атезолизумабом с бевацизумабом в большом

исследовании III фазы IMmotion151 [1119]. В этом исследовании сравнивали комбинацию атезолизумаба с бевацизумабом с сунитинибом с участием 915 ранее не получавших лечения пациентов мПКР. У PD-L1-положительной когорты средняя ВВП составила 11,2 месяца в группе атезолизумаб плюс бевацизумаб по сравнению с 7,7 месяцами в группе сунитиниба. ЧОО составила 43% в группе атезолизумаб плюс бевацизумаб по сравнению с 35% в группе сунитиниба. В целом, 24 (5%) пациента в группе атезолизумаб - бевацизумаб и 37 (8%) в группе сунитиниба имели связанные с лечением побочные эффекты всех степеней, которые привели к отмене препаратов [19, 29].

Комбинация атезолизумаба и бевацизумаба не одобрена FDA в качестве терапии первой линии при несветлоклеточном ПКР. Оценка эффективности этой комбинации при терапии саркоматоидного ПКР показала, что у пациентов с саркоматоидной гистологической дифференцировкой, медиана ВВП составляла 8,3 по сравнению с 5,3 месяцами в группе атезолизумаба – бевацизумаб по сравнению с сунитинибом, а медиана ОВ не была достигнута для комбинации по сравнению с 15,0 месяцами в группе сунитиниба. Комбинация также продемонстрировала более высокую ЧОО – 49% по сравнению с 14% для сунитиниба. Следует отметить, что PD-L1-положительные опухоли чаще встречаются в саркоматоидных, чем несаркоматоидных опухолях [19, 26].

Пембролизумаб – моноклональное антитело против PD-1, которое имеет значительное молекулярное сходство с ниволумабом. В недавних исследованиях пембролизумаб продемонстрировал обнадеживающую противоопухолевую активность в качестве монотерапии [14, 19], а также в комбинации с акситинибом [2, 19]. В Ib фазе исследования по подбору дозы и определению максимальной дозы было показано, что данная комбинация переносима пациентами и обладает хорошим противоопухолевым эффектом. При монотерапии акситинибом в качестве первой линии медиана ВВП составляла 10–15 месяцев [2519]. Пембролизумаб продемонстрировал обнадеживающие результаты в режиме монотерапии: в исследовании II фазы ЧОО составил 38% во всех группах прогноза, а пациенты промежуточного/неблагоприятного прогноза даже 42% и 50%, при условии, PD-L1-положительной опухоли [14, 19].

Совсем недавно противоопухолевая эффективность комбинации пембролизумаба и акситиниба была дополнительно изучена с сунитинибом в большом исследовании III фазы (KEYNOTE-426), включившим 861 пациента с несветлоклеточным мПКР. Результатом было признание комбинации пембролизумаба и акситиниба более эффективной за счет повышения ОВ и ВВР (15,1 против 11,1 месяцев), а также более высокого ЧОО (59,3%). Последний показатель для данной комбинации оказался даже выше, чем в других, например, составил ЧОО 51,4% для комбинации авелумаба и акситиниба [1919] и 39% для комбинации ниволумаба и ипилимумаба [2019]. Следует принимать во внимание, что более высокий ЧОО для комбинации пембролизумаба и акситиниба, отмеченная в KEYNOTE-426, может быть связан с преобладанием пациентов с благоприятным прогнозом по сравнению с другими исследуемыми комбинациями. Тем не менее, изучаемая комбинация доказала свою эффективность во всех прогностических группах, что послужило поводом для утверждения этой комбинации FDA 19 апреля 2019 г.: руководство NCCN рекомендует комбинацию пембролизумаба и акситиниба в качестве терапии первой линии у пациентов с благоприятным, промежуточным и неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC. Учитывая возможность применения во всех группах риска IMDC, комбинация пембролизумаба и акситиниба в настоящее время является новым стандартом лечения мПКР.

Для пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза остается проблема выбора между комбинациями ниволумаб плюс ипилимумаб и пембролизумаб плюс акситиниб. Кроме того, аналогично комбинации ипилимумаб плюс ниволумаб, комбинация пембролизумаба и акситиниба показала лучшие результаты по сравнению с сунитинибом у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза с саркоматоидным компонентом опухоли. Исследовательский анализ продемонстрировал улучшение ВВП, ОВ и полный ответ у 11,8% против 0% в группе комбинированной терапии [19]. Комбинация ипилимумаб плюс ниволумаб имеет самый длительный период наблюдения среди всех испытаний III фазы комбинированной иммунотерапии при лечении на первой линии мПКР. При выборе комбинации у пациентов промежуточного и неблагоприятного прогноза необходимо учитывать ожидаемую токсичность, противопоказания к каждой терапии и предшествующую историю аутоиммунных состояний. Так повышение трансаминаз 3 или 4 степени при применении пембролизумаба и акситиниба наблюдалось намного чаще, чем при монотерапии любым из этих препаратов [19, 28]. Таким образом, тщательный

подбор препаратов для пациентов будет разумным, исходя из профилей побочных эффектов каждой схемы лечения.

Новые направления изучения влияния системной терапии 1 линии мПКР. В настоящее время пристальное внимание уделяется не только оценке эффективности комбинаций для лечения мПКР, но и определению групп пациентов, у которых комбинации дадут наибольший эффект, а также определению оптимальной последовательности назначения препаратов. В исследовании III фазы ниволумаба и ипилимумаба с VEGF TKI кабозантинибом при мПКР PDIGREE (NCT03793166) [36], пациенты начинают лечение с индукционной терапии ниволумабом и ипилимумабом. Затем на основании радиологического контроля через 3 месяца, пациенты с мПКР получают в поддерживающем режиме ниволумаб каждые 4 недели, пациенты с прогрессированием заболевания переходят на кабозантиниб ежедневно, а пациенты с полным ответом рандомизировались на принимающих ниволумаб каждые 4 недели и кабозантиниб ежедневно плюс ниволумаб каждые 4 недели с оценкой ОВ в качестве основной конечной точки. Другое исследование III фазы (COSMIC-313, NCT03937219) [37] направлено на изучение тех же препаратов, тестирование эффективности «триплексного» режима кабозантиниба в комбинации с ниволумабом и ипилимумабом по сравнению с комбинацией ниволумаба и ипилимумаба (плюс плацебо) с оценкой ВВП. CheckMate 9ER (NCT03141177) – еще одно исследование, в котором сравнивали кабозантиниб плюс ниволумаб и сунитиниб в качестве первой линии у пациентов с ранее нелеченым распространенным или мПКР [38]. CLEAR 307, исследование III фазы (NCT02811861) с тремя группами терапии, в котором используют другой TKI (ленватиниб) и сравнивают его эффективность и безопасность в комбинации с эверолимусом или пембролизумабом в сравнении с одним сунитинибом в терапии первой линии пациентов с мПКР [29]. Titan RCC (NCT02917772) – это клиническое исследование II фазы индивидуального подхода к иммунотерапии с применением ниволумаба у больных с распространенным ПКР или мПКР. Это исследование направлено на оптимизацию терапии, основанную на усилении субоптимальных ответов с помощью «бустеров» иммунотерапии у пациентов [6].

## Заключение

С начала XXI века был достигнут огромный прогресс в лечении мПКР. Понимание молекулярного профиля опухолевых клеток привело к разработке системных методов лечения, а изучение противоопухолевого иммунитета изменило клиническую картину болезни. Парадигма дважды менялась за последнее десятилетие, улучшая результаты лечения пациентов за счет использования комбинированных схем с применением ингибиторов контрольной точки и ингибиторов VEGF (акситиниб плюс пембролизумаб или авелумаб). В настоящее время подобные комбинации препаратов одобрены и входят в постоянно расширяющийся арсенал для терапии. Тем не менее, это вызывает потребность в обнаружении предикторов и прогностических биомаркеров, способных персонализировать лечение пациентов с целью повышения эффективности и снижения токсичности терапии.

## Литература (referenes)

1. Злокачественные новообразования в России в 2019 году (заболеваемость и смертность). / под ред. А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. – 252 с. [Zlokachestvennyye novoobrazovaniya v Rossii v 2019 godu (zabolevaemost' i smertnost'). Malignant neoplasms in Russia in 2019 (morbidity and mortality). / pod red. A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. – М.: MNI OI im. P.A. Gercena – filial FGBU «NMI C radiologii» Minzdrava Rossii, 2020. – 252 p. (in Russian)]
2. Atkins M.B., Plimack E.R., Puzanov I., et al. Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. // Lancet Oncology. – 2018. – V.19, N3. – P.405-415.
3. Bi K., He M.X., Bakouny Z. et al. Tumor and immune reprogramming during immunotherapy in advanced renal cell carcinoma. // Cancer Cell. – 2021. – V.39, N5. – P.649-661.e5.

4. Choueiri T.K., Halabi S., Sanford B.L., et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the alliance A031203 CABOSUN trial. // *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. – 2017. – V. 35, N 6. P. – P. 591-597.
5. Flanigan R.C., Salmon S.E., Blumenstein B.A., et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. // *The New England journal of medicine*. – 2001. – V. 345, N. 23. P. 1655-1659.
6. Grimm, M., Esteban, E., Barthélémy, P. et al. Efficacy of nivolumab/ipilimumab in patients with initial or late progression with nivolumab: Updated analysis of a tailored approach in advanced renal cell carcinoma (TITAN-RCC). // *Journal of Clinical Oncology*. – 2021. –V.39, N.15 (suppl). – P. 4576-4576.
7. Gui Y., Dai C. mTOR Signaling in Kidney Diseases. *Kidney360*. – 2020. – V.1, N.11. – P.1319-1327.
8. Heng D.Y., Xie W., Regan M.M. et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. // *Lancet Oncology*. – 2013. –V.14, N 2. – P.141-148.
9. Hudes G., Carducci M., Tomczak P., et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2007. – V.356, N. 22. – P.2271-2281.
10. Joseph R.W., Millis S.Z., Carballido E.M., et al. PD-1 and PD-L1 expression in renal cell carcinoma with sarcomatoid differentiation. // *Cancer immunology research*. – 2015. – V.3. N.12. –P.1303-1307.
11. Kapoor A. First-line treatment options in metastatic renal cell cancer. // *Canadian Urological Association journal*. – 2016. –V.10, N,11-12, Suppl 7. – P236-238.
12. McDermott D.F., Atkins M.B., Motzer R.J., et al. A phase II study of atezolizumab (atezo) with or without bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts). // *Journal of Clinical Oncology*. – 2017. – V.35 (6 suppl). – P.431.
13. McDermott D.F., Choueiri T.K., Motzer R.J., et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2019. – V.37 (15suppl). – P. 4513.
14. McDermott D.F., Lee J-L., Szczylik C., et al. Pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (accRCC): results from cohort A of KEYNOTE-427. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – V.36 (15 suppl). – P. 4500.
15. Méjean A., Ravaud A., Thezenas S., et al. Sunitinib Alone or After Nephrectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: Is There Still a Role for Cytoreductive Nephrectomy? // *European Urology*. – 2021. – V.80, N.4. – P.417-424.
16. Mickisch G.H., Garin A., van Poppel H., et al. Radical nephrectomy plus interferon-alfa-based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: a randomised trial. // *Lancet*. – 2001. – V.358, N. 9286. – P.966-970.
17. Motzer R.J., Hutson T.E., Cella D., et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2013. – V.369, N. 8. – P.722-731.
18. Motzer R.J., Hutson T.E., Tomczak P., et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2007, V.356, N.2. – P.115-124..
19. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2019. – V.380, N.12. – P.1103-1115.
20. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. // *New England journal of medicine*. – 2018. – V.378, N.14. – P.1277-1290.
21. Nabi S., Kessler E.R., Bernard B., et al. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. // *F1000Research*. – 2018. –V.7. – P.307.
22. Qin .S., Li A., Yi M, et al. Recent advances on anti-angiogenesis receptor tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. // *Journal of Hematology & Oncology*. – 2019. – V.12, N.1. – P.:27. doi: 10.1186/s13045-019-0718-5.
23. Rini B.I., Campbell S.C., Escudier B. Renal cell carcinoma. // *Lancet*. – 2009. –V.373, N.9669. – P.:1119-1132.
24. Rini B.I., Dorff T.B., Elson P, et al. Active surveillance in metastatic renal-cell carcinoma: a prospective, phase 2 trial. // *Lancet Oncology*. – 2016. – V.17, N 9. – P:1317-1324. doi:10.1016/S1470-2045(16)30196-6.
25. Rini B.I., Melichar B., Ueda T., et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. // *Lancet Oncology*. –2013. –V.14, N.12 – P.1233-1242.
26. Rini B.I., Motzer R.J., Powles T., et al. Atezolizumab (atezo)+ bevacizumab (bev) versus sunitinib (sun) in pts with untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC) and sarcomatoid (sarc) histology: iMmotion151 subgroup analysis. // *Journal of Clinical Oncology*. –2019. –V.37 (15 suppl). – P. 4512.
27. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for metastatic renal cell carcinoma (mRCC): outcomes in the combined IMDC intermediate/poor risk

- and sarcomatoid subgroups of the phase 3 KEYNOTE-426 study. // American Society of Clinical Oncology. – 2019. – V. 37 (15 suppl). – P: 4500.
28. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V., et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. // New England journal of medicine. – 2019. – V.380, N12. – P.1116-1127.
29. Rini B.I., Powles T., Atkins M.B., et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. // Lancet. – 2019. – V. 393, N10189. – P.2404-2415.
30. Robert Motzer, M.D., Boris Alekseev, M.D., Sun-Young Rh. et al Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma // New England journal of medicine. – 2021. – V. 384. – P. 1289-1300.
31. Shulman M., Shi R., Zhang Q. Von Hippel-Lindau tumor suppressor pathways & corresponding therapeutics in kidney cancer. // Journal of Genetics and Genomics. – 2021. – V.48, N7. – P.552-559.
32. Sternberg C.N., Davis I.D., Mardiak J., et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. // Journal of Clinical Oncology. – 2010. –V.28, N6. –P.1061-1068. .
33. Sternberg C.N., Hawkins R.E., Wagstaff J., et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. // European Journal of Cancer. – 2013. – V.49, N.6. – P.1287-1296.
34. Tannir N.M., Frontera O.A., Hammers H.J., et al. Thirty-month follow-up of the phase III CheckMate 214 trial of first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) or sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). // Journal of Clinical Oncology. – 2019, V. 37 (7 suppl). – P. 547.
35. Tannir N.M., McDermott D.F., Escudier B., et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: first-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). // Journal of Clinical Oncology. – 2020. – V.38 (6\_suppl). – P. 609.
36. Tegos T., Tegos K., Dimitriadou A., Dimitriadis G. Current and emerging first-line systemic therapies in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. // J BUON. – 2019. – V.24, N.4. – P.1340-1353.
37. Zhang, T., Ballman, K.V., Choudhury, et al. PDIGREE: An adaptive phase 3 trial of PD-inhibitor nivolumab and ipilimumab (IPI-NIVO) with VEGF TKI cabozantinib (CABO) in metastatic untreated renal cell cancer (Alliance A031704). // Journal of Clinical Oncology. 2021. – Vol.39, N.6 (suppl.).
38. Toni K. Choueiri et al A phase III study (COSMIC-313) of cabozantinib (C) in combination with nivolumab (N) and ipilimumab (I) in patients (pts) with previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC) of intermediate or poor risk. // Journal of Clinical Oncology. – V.38, N.6 (suppl.).
39. Toni K. Choueiri, M.D., Thomas Powles et al Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma // New England journal of medicine. – 2021. – V.384. – P.829-841.
40. Wei S.C., Levine J.H., Cogdill A.P., et al. Distinct cellular mechanisms underlie anti-CTLA-4 and Anti-PD-1 checkpoint blockade // Cell. – 2017. – V.170, N. 6. – P. 1120-1133.
41. Yakes F.M., Chen J., Tan J., et al. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth // Molecular cancer therapeutics. – 2011. – V.10, N.12. – P. 2298-2308.
42. Zhou L., Liu X.D., Sun M., et al. Targeting MET and AXL overcomes resistance to sunitinib therapy in renal cell carcinoma // Oncogene. – 2016. –V.35, N. 21. – P. 2687-2697.

### Информация об авторах

*Семенов Дмитрий Владимирович* – кандидат медицинских наук, врач отделения онкоурологии СПб ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» г. Санкт-Петербурга. E-mail: sema.69@mail.ru

*Орлова Рашида Вахидовна* – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой онкологии Медицинского факультета СПбГУ, главный специалист по клинической онкологии СПб ГБУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер» г. Санкт-Петербурга. E-mail: orlova\_rashida@mail.ru

*Широкорад Валерий Иванович* – доктор медицинских наук, заведующий отделением онкоурологии ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: shirokorad@bk.ru

*Кострицкий Станислав Викторович* – врач-онколог отделения онкоурологии ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы». E-mail: Stas.medic@bk.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.